

Достижения и перспективы развития современной нейропротекции

По материалам XV Международной конференции «Основные направления фармакотерапии в неврологии», 24-26 апреля, г. Судак, АР Крым

Одной из основных тем конференции была оценка клинической эффективности церебропротекторов и их внедрение в практику. Многие известные неврологи России и Украины в своих выступлениях представили результаты клинических исследований эффективности нейропротекторной терапии в инсультнологической, травматологической и геронтологической практике, а также поделились собственным опытом применения этих препаратов.

Главный научный сотрудник отделения анестезиологии и реанимации НИИ неотложной детской хирургии и травматологии (г. Москва), доктор медицинских наук, профессор Валерий Генрихович Амчелавский рассмотрел современные тенденции в фармакотерапии острого повреждения головного мозга.



— Ведущие патогенетические механизмы развития острого церебрального повреждения (ОЦП) представлены в следующих трех основных концепциях:

— общей концепции критических состояний (Г.А. Рябов, 1979);
— концепции первичного и вторичного повреждения мозга;
— концепции ишемического каскада и апоптоза клетки.

Согласно первой концепции критическое состояние — это такое состояние больного, при котором наблюдаются расстройства физиологических функций и нарушения деятельности отдельных систем, которые не могут спонтанно корригироваться путем саморегуляции и требуют частичной или полной коррекции или замещения методами интенсивной терапии. В случае нарушения основных витальных функций (дыхательной и сердечно-сосудистой) организм становится нестабильной системой и нуждается в поддержке центральной управляющей структуры — головного мозга.

Вторая концепция предусматривает наличие факторов первичного и вторичного церебрального повреждения. Факторы первичного повреждения непосредственно влияют на исходно интактный мозг. К ним относят острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), механическую энергию при травме мозга, объемные процессы, гипоксию мозга и внутричерепную инфекцию. Факторы вторичного повреждения оказывают свое действие на патологически измененный мозг. Условно они делятся на внутричерепные (ишемия, кровоизлияния, отек мозга, дислокационный синдром и компрессия сосудов мозга, церебральный вазоспазм) и внечерепные (повторные эпизоды гипоксии, артериальная гипотензия, гипертермия, гипонатриемия, гипогликемия).

Важно то, что и при церебральной ишемии, и при черепно-мозговой травме (ЧМТ) наблюдаются одни и те же метаболические расстройства в веществе головного мозга. Эта ситуация возникает вследствие единого ишемическо-гипоксического механизма ОЦП, что в конечном итоге приводит к формированию порочного круга. Первичные факторы повреждения мозга способствуют появлению вторичных, которые, в свою очередь, усугубляют действие первичных факторов. Реализация действия факторов вторичного повреждения мозга происходит путем единых биологических механизмов, не зависящих от того, под действием какого из повреждающих факторов произошло первичное повреждение мозга. Таким образом, все наши усилия необходимо направить на разрыв этой патологической цепочки.

Последняя из концепций ОЦП была выделена в ходе изучения проблемы ишемического инсульта. Ее основные аспекты, прежде всего, связаны с фактором времени и характеризуются наличием «терапевтического

интервала» — промежутка времени, который фактически отделяет функционально обратимые процессы от необратимых органических повреждений мозга.

Картину ишемического каскада можно представить следующим образом:

- в первые три часа после возникновения церебральной ишемии нарастает энергетический дефицит;
- на протяжении следующих трех часов нарастает лактатацидоз, глутаматная эксцитотоксичность, инфлюкс кальция в клетки;
- через 12-36 ч в условиях ишемии развивается оксидантный стресс и реакция воспаления;
- через 48-72 ч становится выраженным апоптоз, наступают морфофункциональные изменения в веществе мозга.

Концепция ишемического каскада тесно связана с представлением о зоне ишемической полутени, или пенумбры. Это ишемизированная, но живая ткань мозга, которая окружает зону инфаркта в течение нескольких часов (до 6 ч). В зоне пенумбры имеются лишь функциональные, а не структурные изменения. Именно поэтому область ишемической полутени может быть спасена восстановлением адекватной перфузии ткани мозга и применением средств и методов нейропротекторной терапии.

Зона пенумбры играет роль своеобразной диагностической мишени, на которую должна быть направлена фармакотерапия в пределах терапевтического интервала. Применение в этот период нейропротекторной и нейрорепаративной терапии дает возможность восстановить пластичность (нейрогенез за счет нейрогенных стволовых клеток гиппокампа) мозга в зоне ишемической пенумбры.

Стратегия и тактика проводимой интенсивной терапии больным с ОЦП должна обязательно учитывать фактор времени, который подразумевает четко спланированные медико-организационные мероприятия, urgentную госпитализацию больного и немедленное начало лечения, в том числе и нейропротекторами.

Догоспитальная помощь при ОНМК включает такие этапы:

- быстрая оценка неврологического статуса пациента по шкале FAST (лицо, рука, речь, время);
- клинический мониторинг жизненно важных функций больного (артериальное давление, пульс, частота дыхания, уровень глюкозы);
- стабилизация жизненно важных функций при необходимости;
- обеспечение венозного доступа;
- доставка пациента в ближайший специализированный стационар;
- госпитализация в течение времени терапевтического окна, оптимально в течение одного часа, но не более трех часов с момента развития инсульта.

Успех догоспитального этапа медицинской помощи при ЧМТ также зависит от временного фактора. Оказание первой медицинской помощи в течение первых девяти минут спасает жизни 90% пострадавшим с тяжелой ЧМТ. До 55% летальных исходов при тяжелой ЧМТ наступает на месте происшествия, из них приблизительно половина (49,2%) — до прибытия бригады скорой медицинской помощи.

Условия транспортировки больных с тяжелой травмой мозга должны предусматривать следующие этапы:

- оптимальное время прибытия машины скорой медицинской помощи — до 7 мин;
 - клинический мониторинг;
 - аппаратный мониторинг жизненно важных функций;
 - восстановление и поддержание гемодинамики;
 - иммобилизация (шейный отдел позвоночника — обязательно);
 - седация и релаксация;
 - госпитализация в течение одного часа («золотой час») с момента тяжелой ЧМТ.
- Безусловно, при возникновении ОЦП неизбежно приходится сталкиваться с синдромом множественной органной дисфункции, который быстро трансформируется в синдром полиорганной недостаточности при отсутствии адекватного лечения. В таких случаях нейропротекторная терапия направлена в первую очередь на предотвращение воздействия факторов вторичного повреждения на уже скомпрометированный мозг.

Традиционно выделяют три составляющие цитопротекторной терапии:

- физиологическую (нормотермия, предупреждение снижения систолического АД меньше 90 мм рт. ст.);
- хирургическую (локальный артериальный тромболитис; восстановление просвета пораженного сосуда — эндартерэктомия, тромбэктомия, протезирование; дренирование ликворных пространств с дозированным контролируемым выведением ликвора);
- медикаментозную (системный внутривенный тромболитис; нейропротекторы — Актовегин, Цераксон; противовоспалительные препараты).

За последние 10 лет были проведены более чем 140 рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований, в которых изучалось действие более 70 нейропротекторов у 25 тыс. пациентов с цереброваскулярной патологией. Метаанализ результатов значительного числа этих исследований выявил умеренную эффективность препарата Цераксон (цитиколин), который является предшественником фосфатидилхолина — основного структурного компонента всех клеточных мембран, включая и нейрональные мембраны. Многопараметричность его действия обусловлена сложной химической структурой: сочетание нуклеотида, рибозы, пирофосфата и холина.

Абсолютными показаниями для применения Цераксона являются отек, ишемия мозга и внутричерепная гипертензия. Перечень этих показаний определяется основными механизмами действия данного нейропротектора, а именно:

- активацией биосинтеза структурных фосфолипидов нейрональных мембран;
- увеличением церебрального метаболизма и восстановлением активности АТФазы митохондрий и Na^+/K^+ АТФазы;
- воздействием на уровень церебральных нейротрансмиттеров (глутамата, норадреналина, дофамина, серотонина);
- ингибированием механизма апоптоза;
- стимуляцией нейропластичности.

Также рядом экспериментальных работ подтверждено, что Цераксон активирует дифференцировку стволовых клеток и увеличивает пул прогениторных эндотелиоцитов после острого ишемического инсульта (Sobrino T. et al., Stroke, 2007).

Не менее важен и тот факт, что этот нейропротектор стимулирует ангиогенез и улучшает выживаемость структур гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) в условиях острой ишемии.

Необходимо вспомнить еще об одном исследовании, в ходе которого изучалась степень эволюции инфаркта мозга на фоне терапии Цераксоном с помощью нейровизуализационного метода (МРТ головного мозга). Препарат применялся на протяжении 6 нед в дозе 2000 мг/сут. В результате у пациентов, у которых стандартную терапию инсульта комбинировали с нейропротекторной терапией, объем кортикального инфаркта либо не прогрессировал, либо частично регрессировал. В то же время у больных, которые получали только стандартную терапию инсульта, отмечалось постепенное увеличение зоны инфаркта до определенных границ (Warach S. et al., 2000; Warach S. et al., 2002).

Таким образом, Цераксон — это препарат, который прошел барьер доказательной медицины и продемонстрировал возможность профилактики вторичного повреждения вещества мозга в зоне пенумбры при условии соблюдения принципа терапевтического интервала.

Своим опытом в исследовании эффективности нейропротекции при ишемических поражениях мозга поделился **заведующий кафедрой анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, доктор медицинских наук, профессор Владимир Ильич Черный.**



— Теория ишемического каскада легла в основу двух классических принципов применения церебропротекторов — первичной и вторичной нейропротекции. Первичная нейропротекция направлена на прерывание быстрых реакций глутамат-кальциевого каскада и свободнорадикальных механизмов. Она начинается с первых минут ишемии и продолжается в течение трех дней. В свою очередь вторичная нейропротекция направлена на блокаду провоспалительных цитокинов, молекул клеточной адгезии, торможение прооксидантных ферментов, восстановление нейтрофики и прерывание апоптоза. Она может быть начата через 6-12 ч после сосудистой катастрофы и продолжается не менее семи суток (Гусев Е.И., Скворцова В.И., 1997).

Существует достаточно много различных стратегий нейропротекции, но наиболее выраженный клинический эффект достигается при условии комбинирования нейропротекторов. Нейропротекция будущего — это комбинированная терапия. Невозможно терапевтически контролировать патофизиологический каскад с помощью применения только одного нейропротектора, имеющего всего лишь один механизм воздействия на патологический процесс (Global College of Neuroprotection and Neuroplasticity, 2007).

Нами проведено собственное исследование клинического эффекта комбинированной нейропротекции при гипоперфузии головного мозга различной этиологии. Его целью была разработка, патогенетическое обоснование и внедрение в клиническую практику новой стратегии применения нейропротекторов при ЧМТ и мозговом инсульте (МИ) разного генеза.

Задачи нашего исследования были следующими:

- разработать метод прогнозирования исхода течения ЧМТ у больных в зависимости от вида нейропротекторной терапии на основании данных ретроспективного исследования;

- разработать принципы стратегии двух-этапной нейропротекторной терапии, которая включает первичное неспецифическое воздействие на нейроглию, микроциркуляцию и ГЭБ, а также вторичное воздействие на нейроны;

- изучить реактивность ЦНС, разработать классификацию типов реакций ЦНС в ответ на введение различных нейропротекторов у больных с ЧМТ и МИ.

Началом разработок послужило открытое ретроспективное рандомизированное исследование исходов ЧМТ в зависимости от вида нейропротекторной терапии. С 1992 по 2006 год было обследовано 1030 больных (646 мужчин и 384 женщины) в возрасте от 21 года до 68 лет, которые перенесли тяжелую ЧМТ (летальность 37%). Все пациенты были распределены на две большие группы, получавшие восемь различных комплексов терапии (X1-X8).

В первой группе проводилась поддержка экстрацеребрального гомеостаза (комплексы терапии X1-X2): снижение внутричерепного давления (умеренная гипервентиляция, петлевые диуретики, 10-20% раствор альбумина или свежесамороженная плазма); создание охранительного торможения (бензодиазепиновые транквилизаторы).

Во второй группе осуществлялась интра- и экстрацеребральная поддержка с воздействием на все патогенетические звенья. Комплексы терапии X3-X8 включали дополнительно препараты, восстанавливающие мозговую кровоток и метаболизм (Актовегин, пентоксифиллин, пираретам, винпоцетин).

В результате выживаемость больных с тяжелой ЧМТ (общее состояние по шкале комы Глазго – менее 6 баллов) было намного выше в группах, получавших нейропротекторы. Также у этих пациентов прогноз выживаемости значительно превышал прогноз летальности при условии соблюдения принципа терапевтического интервала.

Второй этап заключался в исследовании эффективности комплекса первичной и вторичной нейропротекции при экспериментальном моделировании ЧМТ и МИ на животных. Первичная нейропротекция (ПН) была направлена на восстановление реологических свойств крови, микроциркуляции, эндотелиальной дисфункции, функционального состояния нейроглии и ГЭБ. Вторичная нейропротекция (ВН) улучшала регенераторно-репаративные процессы в нейронах и клетках глии. Препараты, которые использовались для ПН: L-лизина эсцинат, реосорбидакт, гекодез, пентоксифиллин, парекосиб, а для ВН – Актовегин и Цераксон.

Моделирование ЧМТ проводили на белых беспородных крысах-самцах возрастом 3-4,5 мес и весом 180-240 г, наркотизированных эфиром. Общее количество животных составляло 210 особей. Также было сформировано пять серий крыс:

- серия 0 (10 животных) – интактная;
- серия 1 (50 животных) – контрольная (без лечения);
- серия 2 (50 животных) – ПН;
- серия 3 (50 животных) – ВН;
- серия 4 (50 животных) – ПН + ВН.

Через 3 ч после нанесения ЧМТ нейропротекторы вводили внутривенно, капельно, струйно. Повторно препараты применяли через сутки в зависимости от сроков выведения животных из эксперимента.

В конечном итоге было выяснено, что доля структурно сохранных нейронов в коре головного мозга крыс при ЧМТ в 4-й серии животных была намного выше в отличие от контрольной. Также комбинированная нейропротекция способствовала самой низкой летальности в 4-й серии крыс.

Нарушение мозгового кровообращения моделировали путем необратимой односторонней перевязки сонной артерии у монгольских песчанок (*Meriones unguiculatus*) массой 65-70 г. Были выделены аналогичные первой модели пять серий животных, общее число которых составляло 50 особей.

После проведения этого эксперимента были получены следующие данные: плотность нейронов в гиппокампе на 1 мм² и их транскрипционная активность были значительно выше у песчанок, которым применяли комбинированную нейропротекторную терапию. Также на 21-е сутки лечения церебропротекторами процессы некроза нейронов трансформировались в процессы апоптоза, что, безусловно, более благоприятно для репарации нервной ткани, так как некроз протекает с воспалением близлежащей ткани.

Третий этап нашего исследования касался анализа таких параметров количественной электроэнцефалографии (ЭЭГ), как амплитудные спектры, функция когерентности, вызванные потенциалы и другие количественные показатели ЭЭГ. Для классификации изменений биоэлектрической активности головного мозга человека при МИ и тяжелой ЧМТ был применен метод интегрального количественного анализа ЭЭГ паттернов и нейросетевого кластерного анализа параметров количественной ЭЭГ.

В ходе исследования изучалась реактивность мозга – изменение спектральной мощности в процентах исследуемых диапазонов в ответ на фармакологическое воздействие (введение нейротропного препарата). Были предложены три типа реакций ЦНС в ответ на введение нейропротекторов:

- I тип – отсутствие достоверных изменений показателей абсолютной спектральной мощности;

- II тип (включает четыре подгруппы) – увеличение или уменьшение спектральной мощности;

- III тип (включает четыре подгруппы) – перераспределение ЭЭГ мощности.

Реакции II типа характеризуются изменением корково-подкорковых взаимодействий в ответ на фармакологическое воздействие. Реакции III типа отражают влияние на уровне коры мозга в ответ на введение препарата.

Для создания нейронной модели МИ и ЧМТ была использована нейронная сеть Кохонена с учетом параметров мощности, интегральных коэффициентов и когерентности ЭЭГ. Особенности биоэлектрической активности мозга человека по состоянию структур ЦНС позволили выделить четыре кластера в моделях МИ и ЧМТ. Нужно отметить то, что второй кластер при инсульте и второй кластер при ЧМТ имеют минимальный уровень ЭЭГ-дезорганизации, то есть преобладают нормальные ритмы. Выделен неблагоприятный четвертый кластер при МИ и третий кластер при ЧМТ в связи с умеренным уровнем ЭЭГ-дезорганизации и выраженной ареактивностью в ответ на фотостимуляционные пробы. Важен и тот факт, что реакции ЦНС на введение Цераксона были наиболее благоприятными для 3-го и 4-го кластеров при МИ и ЧМТ, и они достоверно отличались от остальных групп при исходном состоянии биоэлектрической активности мозга, характерной для этих кластеров.

Что касается Актовегина, то изначально он был использован как вторичный нейропротектор, но потом его стали применять в качестве первичного церебропротектора. Это было связано с основными свойствами Актовегина, которые были выявлены и подтверждены в результате исследования, а именно:

- улучшение транспорта глюкозы и поглощение кислорода в тканях;
- увеличение клеточной проницаемости для глюкозы в условиях гипоксии мозговой ткани (инсулиноподобное действие);
- активация процессов аэробного окисления: повышение обмена высокоэнергетических фосфатов.

Таким образом, в конечном итоге удалось составить алгоритм подбора нейропротекторных препаратов, который предусматривает классификацию записей ЭЭГ больного по кластерам сразу же при поступлении в отделение и дальнейший выбор стратегии нейропротекции соответственно первой реакции ЭЭГ. В комплексах терапии пациентов с ЧМТ и МИ, чьи исходные ЭЭГ-параметры относились к четырем кластерам, рекомендуется применять Актовегин для первичной нейропротекции и Цераксон – для вторичной. Именно эти нейропротекторы продемонстрировали положительный клинический эффект во многих исследованиях, в том числе и нашем.

Директор Украинского научно-методического гериатрического реабилитационного центра, член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Светлана Михайловна Кузнецова заинтересовала слушателей докладом по проблеме возрастных изменений медиаторных систем мозга и их роли в патогенезе заболеваний нервной системы.



– Значительная роль в старении мозга принадлежит медиаторным системам. Именно медиаторы являются основным материальным субстратом любой человеческой деятельности: движений, эмоций, мышления. Почти все современные препараты, которые используются в неврологии, адресованы нейротрансмиттерным системам. Благодаря многим новым методам исследования (иммунологическим, молекулярно-генетическим) установлены принципы организации этих систем. Одной из первых в процессе старения страдает холинергическая система: снижается активность ферментов, которые синтезируют ацетилхолин (АХ – главный медиатор этой системы), уменьшается чувствительность и плотность холинергических рецепторов, повышается активность холинэстеразы (фермента, который разрушает АХ). Поражения холинергической системы наблюдаются при нейродегенеративных заболеваниях (болезнь Альцгеймера, паркинсонизм), цереброваскулярных заболеваниях (инсульт), мнестических нарушениях.

Также возрастные изменения претерпевают и другие нейромедиаторные системы – ГАМК-эргическая, серотонинергическая, глутаматергическая и норадренергическая. С возрастом снижается активность и количество ГАМКВ-рецепторов, уменьшается синтез норадреналина и ГАМК, снижается обратный захват серотонина, повышается активность моноаминоксидазы (фермента, который разрушает многие медиаторы) и т.д. Следует отметить, что первые изменения дофаминергической системы возникают уже после 18 лет. Выделяют два пути старения этой системы – нигральный и мезолимбический, в результате реализации которых развиваются эмоциональные и мнестические нарушения.

Условием развития паркинсонизма является уменьшение количества нейронов (особенно выражено после 65 лет) черной субстанции на 80%.

Тревогу и возрастные депрессии связывают с норадренергической системой, потому что уменьшение количества ее нейронов начинается уже с возраста 30 лет. В голубом пятне, продолговатом мозге, в дорзальном ядре блуждающего нерва количество нейронов снижается на 40% к 80-90 годам.

Недостаточное количество серотонина сопровождается такими патологическими состояниями, как агрессия, депрессия и сердечно-сосудистые заболевания.

Однако необходимо отметить тот факт, что возрастные изменения нейромедиаторных систем очень индивидуальны и зависят от генотипа каждого конкретного человека.

Очень важны для нормальной деятельности мозга трофические факторы, которые вырабатываются нейронами и глией. К ним относят фактор роста нейронов, нейротрофический фактор мозга и глии, нейротрофины 3 и 4. Фактор роста нейронов способствует росту аксонов, развитию и функционированию холинергических нейронов и активирует тирозингидроксилазу – фермент, с помощью которого синтезируется серотонин.

Некоторые нейротрансмиттеры тесно взаимосвязаны с факторами роста. Так, серотонин связан с мозговым нейротрофическим фактором BDNF (brain-derived neurotrophic factor), который кодируется геном BDNF на 11-й хромосоме. Было доказано, что антидепрессанты (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина) обладают антивозрастным действием, так как модулируют нейрогенез (Dranovsky, 2009).

В последнее время появилось довольно много экспериментальных геронтологических работ по изучению клинического эффекта Цераксона как донатора основного фосфолипида мембран при возрастных изменениях нервной системы.

Основные положения, подтверждающие эффективность этого препарата в геронтологической практике, следующие:

- Цераксон оказывает протекторный эффект при мнестических нарушениях у старых животных (собаки) и при артериальной гипертензии (крысы) (de Bruin E.D., 2003);

- влияет на синтез глутатиона, глутатионредуктазы;

- оказывает репаративный эффект на поврежденные мембраны у старых животных (активация цитидинтрифосфата, увеличение количества фосфолипидов у крыс) (Gimenes R., 2009);

- влияет на факторы активации тромбоцитов в головном мозге (R. Gimenes, 2001);

- повышает уровень АТФ в мозге старых животных (Hurtado, 2010);

- активизирует метаболизм нуклеиновых кислот, белков в головном мозге старых кроликов (Giuffrida S., 2005);

- усиливает нейропластичность и пролиферацию клеток астроглии, повышает концентрацию фактора роста нейронов (V. Bramanti, 2008);

- оказывает нейропротекторный и антиапоптотический эффект (Sekades J., Saver J., 2010).

В нашей клинике изучалось влияние Цераксона на функции головного мозга у пожилых людей. Доза Цераксона составляла 500 мг перорально 2 раза в сутки в течение 45 дней. Такие курсы повторяли 2-3 раза в год. В результате на фоне такой терапии у пациентов улучшалась память, симптомы депрессии начинали регрессировать. Также отмечалось физиологическое гармоническое влияние Цераксона на все отделы головного мозга (увеличилась частота альфа-ритмов) и уменьшение церебральной гипоперфузии. После курсового приема Цераксона был определен уровень нейротрансмиттеров в крови пациентов и были получены такие результаты: концентрации ГАМК, дофамина и серотонина увеличились по сравнению с исходным уровнем (известно, что с возрастом концентрации данных медиаторов снижаются). По результатам исследования мы сделали вывод, что терапия Цераксоном дает возможность регулировать баланс нейротрансмиттерных систем путем нормализации соотношений между возбуждающими и тормозными нейромедиаторами, что, в свою очередь, предупреждает развитие расстройств психоэмоциональной сферы.

Таким образом, современная неврологическая практика имеет в своем фармакологическом арсенале препараты с универсальным механизмом действия. Своевременное и патогенетически обоснованное применение нейропротекторов улучшает прогноз и качество жизни пациентов с цереброваскулярными нарушениями, обусловленными разными этиологическими факторами.

Подготовила Людмила Онищук

